

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 1151

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel, André, Henri PERRIER

Né le 3 Juillet 1945 à Laval

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**LA MALADIE GRANULOMATEUSE
CHRONIQUE OU SYNDROME
DE BRIDGES ET GOOD**

A propos de deux observations

Président : Monsieur AUSSANNAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1969

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, André, Henri PERRIER

Né le 3 juillet 1945 à Laval

Interne des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LA MALADIE GRANULOMATEUSE CHRONIQUE

OU SYNDROME DE BRIDGES ET GOOD

A propos de deux observations

-:-

Président : Monsieur M. AUSSANNAIRE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1969



A mes grands-parents

Madame PERRIER

et Monsieur BEASSE

A mes oncle et tante

Madame et Monsieur PERRIER

A ma tante Madame BARRIER

A mon oncle, le Docteur BARRIER

Dont l'affection m'a
toujours été d'un grand
secours

A mon maître

Monsieur le Professeur Marcel AUSSANNAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de
Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a toujours accueilli
avec bienveillance dans son
service et qui nous a fait
l'honneur de présider cette
thèse

En hommage respectueux



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur LAPLANE

Qui a bien voulu nous commu-
niquer une observation
particulièrement riche qui
nous a permis d'étoffer
notre travail

En témoignage de reconnaissance

A Monsieur le Docteur HUREZ

Qui nous a permis d'utiliser
une observation pendant
notre internat à l'Hôpital
Saint-Joseph

Avec toute notre gratitude

A Monsieur le Professeur C. NEZELOFF

A Madame VILDE

Qui nous ont appris les
techniques histo-chimiques
de la maladie

En témoignage de profonde
gratitude

EXTERNAT Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Professeur M. CHAMPEAU

In memoriam

A Monsieur le Docteur PETIT

A Monsieur le Docteur VIGNALOU

A Monsieur le Professeur BOUSSER

A Monsieur le Professeur CASTAIGNE

A Monsieur le Professeur AUSSANNAIRE

INTERNAT des Hôpitaux privés

A Monsieur le Docteur GENEVRIER

LA MALADIE GRANULOMATEUSE CHRONIQUE

OU SYNDROME DE BRIDGES ET GOOD

A propos de deux observations

-:-

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

-:-

Décrite en 1957 par BERENDES et GOOD, la maladie granulomateuse chronique, dont le début survient généralement dans la première année de la vie consiste en un défaut dans la digestion des bactéries au cours de la phagocytose.

La clinique de cette maladie est faite d'une longue série d'épisodes infectueux récidivants améliorés temporairement par le traitement symptomatique médical ou chirurgical.

Nous étudierons deux cas chez deux garçons de familles différentes, puis nous passerons en revue la littérature dans une analyse d'ensemble.

Après avoir différencié l'affection d'autres maladies, principalement l'agammaglobulinémie dans le cadre particulier des carences immunitaires, nous insisterons sur l'étude de deux tests diagnostiques : la réduction du Nitro Bleu de Tetrazolium et l'activité bactéricide des granulocytes et des monocytes. Enfin, nous envisagerons les problèmes génétiques et thérapeutiques qu'elle pose.

PREMIERE OBSERVATION

-:-

- Première hospitalisation

L'enfant Gilles R..., âgé de onze ans, est adressé dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital Saint Joseph le 29.2.1968, pour un syndrome infectieux à répétition, avec suspicion d'abcès hépatique. L'histoire de la maladie est lourdement chargée d'épisodes infectieux à répétition.

Gilles est l'enfant unique de parents bien portants. La grossesse s'est déroulée normalement. L'accouchement a lieu normalement à terme. Gilles pèse à la naissance 2,5 kg. L'examen clinique en particulier neurologique est normal au moment de la naissance. Le développement staturo pondéral sera satisfaisant jusqu'à l'âge de trois ans. La rougeole, la coqueluche, les oreillons furent les seules maladies infectieuses contractées dans la première enfance. Une amygdalectomie fut effectuée dans la première enfance.

En janvier 1965, une intervention est pratiquée pour une adénite sous mentale. L'examen histologique n'a pas confirmé une lésion tuberculeuse ; cependant l'enfant est placé en préventorium.

En avril 1966, une suppuration se développe dans le parenchyme hépatique. Devant l'échec d'un traitement antibiotique prolongé trois

semaines, on est amené alors à intervenir. L'intervention consiste en un drainage d'un abcès du lobe gauche apparemment primitif. L'examen bactériologique n'a pas pu mettre en évidence le germe.

En novembre 1967, l'enfant a de nouveau une adénite axillaire droite, s'accompagnant d'un état fébrile. Une nouvelle intervention est effectuée pour éviter la fistulisation.

En janvier 1968, l'enfant a de nouveau un tableau d'abcès hépatique. L'intervention montre une importante différence entre les deux lobes : lobe droit souple et de coloration normale, lobe gauche scléreux, rétracté à la palpation, parsemé de petits nodules durs. La biopsie d'exérèse met en évidence des micro abcès à pyogènes. Les suites opératoires se compliquent d'une fistulisation et c'est dans ces conditions que l'enfant est hospitalisé le 29 février 1968.

L'état général est grave : la fièvre hectique la vitesse de sédimentation globulaire fortement accélérée et la numération montre une hyperleucocytose à polynucléaires. Les épreuves fonctionnelles hépatiques montrent une perturbation des tests de Mac-Lagan et de Hanger. L'électrophorèse des protéines montre une hyper gamma globulinémie (31 p.cent sur 89 grammes) et à l'immunoélectrophorèse, il n'y a pas de déficit en immunoglobuline mais des anomalies de type inflammatoire : augmentation marquée des IgG et des IGA avec élévation de l'haptoglobine.

La fistulographie montre alors un trajet entre la coupole diaphragmatique droite et la face supérieure du foie, aboutissant à une poche inter-hépto-diaphragmatique. La dissec-

tion du trajet de l'exérèse de la poche a été effectuée le 27 mars 1968 par le Docteur BEDONELLE. La poche contient du pus franc et des fongosités qui ne paraissent pas bacillaires. L'examen bactériologique montre des colonies de staphylocoques dorés. A l'examen histologique, on trouve une nécrose caséeuse et des cellules géantes évoquant une lésion tuberculeuse. Par mesure de sécurité, un traitement spécifique est alors instauré : Rimifon et streptomycine, associé à la Flabelline. Mais la culture de Bacille de Koch et l'inoculation au cobaye revinrent négatifs. Après l'intervention la fièvre tombe en lysis mais cinq jours après, un état fébrile reprend à nouveau avec 40°C le soir.

L'examen clinique est strictement normal. Les hémocultures sont toutes négatives. La leucocytose atteint 30 000 globules blancs avec une vitesse de sédimentation à 120. Un séro diagnostic de Wright revient alors négatif.

La scintigraphie hépatique montre le 7.5.68 une vaste zone muette dans le lobe gauche. Devant la persistance d'une fièvre élevée, le Docteur BEDONELLE est amené alors à réintervenir (17 mai). Le nettoyage est difficile et il est impossible de connaître l'étendue des lésions hépatiques.

Cependant la fièvre tombe rapidement et l'apyrexie sous traitement antibiotique (Rimifon et Flabelline) se maintient. L'enfant sort le 30 juin et il est prévu de faire ultérieurement une hépatectomie réglée en vue de supprimer le foyer infectieux. Gilles est revu à la consultation de chirurgie en septembre ; son état général est bon, il n'y a pas de processus infectieux en évolution. Le traitement

par le Rimifon (300 mg) est maintenu.

- Deuxième hospitalisation

L'enfant revient dans le service de chirurgie pour fièvre à 40°C avec diarrhée. Il avait été hospitalisé un mois auparavant dans un autre service pour un tableau analogue avec un diagnostic de suppuration profonde et l'on croyait à l'existence d'un nouvel abcès hépatique.

A cette époque, la fièvre est en plateau, il existe une diarrhée s'accompagnant d'un météorisme abdominal important. L'examen clinique retrouve une hépatomégalie et une splénomégalie (la rate déborde de 7 cm sous le rebord costal sur la ligne axillaire). L'examen thoracique trouve des râles dans les deux champs pulmonaires et une matité de la base droite (le cliché pulmonaire est normal). A l'auscultation cardiaque, il existe un assourdissement des bruits du coeur mais l'électrocardiogramme est normal.

L'enfant est en très mauvais état général; le faciès gris, amaigri et déshydraté : il pèse 24 kg. La numération leucocytaire montre une leucopénie à 2 600 blancs.

Ce tableau évoque une salmonellose et en effet, l'hémoculture revient positive avec une salmonelle Enteritidis (salmonelle du groupe D, voisine du bacille d'Eberth). L'évolution ultérieure montrera que les anticorps anti-Eberth s'élèveront de 1/200e à 1/400e.

Devant la persistance de la fièvre sous Ampicilline, on adjoint au bout de quatre jours du thiophénicol à la dose de 1 g (le 30.1.69), dose qui sera augmentée progressivement jusqu'à

1,75 g). Il existe en effet des signes pulmonaires avec le 30 janvier un épanchement pleural droit. L'état général est alarmant : dyspnée avec battement des ailes du nez, tirage sous costal ; l'abdomen est météorisé et à l'examen neurologique il n'y a pas de signes méningés mais une hyperréflexivité tendineuse avec clonus des deux pieds.

L'électrocardiogramme montre un microvoltagé. Le fond d'oeil et les radios du rachis sont normales. La persistance d'un état infectieux fait envisager certains diagnostics en particulier dans le cadre des carences immunitaires l'agammaglobulinémie et l'hypo gamma globulinémie. L'électrophorèse des protéines, effectuée plusieurs fois montre toujours une élévation importante des gamma globulines. Cette hypothèse ne peut donc pas être retenue. La connaissance récente de la maladie granulomateuse septique fait alors entreprendre le test au Nitro Bleu de Tetrazolium. Celui-ci reviendra par deux fois positif.

Parallèlement au traitement antibiotique, les corticoïdes sont ajoutés le 31 en raison de l'état général. Ce traitement fait baisser en douze heures la température à 35,6°. Le thiophénicol est maintenu à la dose de 1,25 g. Les signes pulmonaires et digestifs s'améliorent mais les examens de laboratoire montrent des éléments inquiétants :

- leucopénie à 4 000
- thrombopénie à 15 000
- très forte hypocoagulabilité et hypofibrinémie au thrombo élastogramme. Les épreuves fonctionnelles hépatiques montrent :
- cholestérol à 0,95 g
- Hanger +++, transaminases à 140
- hypoalbuminémie à 35 g/l
- urée sanguine à 0,10 g.

En raison d'un assourdissement des bruits du coeur, un traitement par la digitaline est entrepris.

Le 4 février, le traitement par le thiophénicol est augmenté de 50 cg devant la positivité d'une hémoculture. La fièvre reprend le 8. Du fait des résultats des tests bactéricides, un changement de la thérapeutique est envisagé : on remplace le thiophénicol et la flabelline par une association de Pénicilline et de Colimycine.

Le 11 février, la fièvre reprend. L'état clinique devient critique : enfant pâle, prostré, avec une diarrhée massive ; on prescrit à nouveau le thiophénicol et une amélioration passagère est obtenue.

D'autres éléments cliniques sont inquiétants :
- un ictère modéré et un vomissement de sang rouge.

Le 13 février des signes de méningite apparaissent. La nuque est raide, le regard plaffonnant. L'enfant entre bientôt dans un coma vigile sans autre signe de localisation qu'une discrète paralysie faciale droite.

La ponction lombaire confirme le syndrome méningé : 500 éléments dont 92 p.cent de polynucléaires neutrophiles et le taux de l'albumine est à 1,50 g. Un traitement par voie locale (soframycine + colimycine) et générale entraîne une certaine amélioration avec la négativation des cultures.

L'électro-encéphalogramme du 26 février 1969 est fortement perturbé avec un maximum de souffrance sur l'hémisphère gauche ; l'hypothèse d'une localisation cérébrale est envisagée.

Le 27 février, la radiographie pulmonaire montre un essaimage de gros nodules disséminés dans les deux champs pulmonaires.

L'état de l'enfant va continuer à s'aggraver et il va mourir d'un tableau de septicémie avec coma **profond**, signes d'atteinte médullaire et cérébrale. Les deux dernières hémocultures en date du 13 et 15 mars sont positives.

En résumé, cet enfant atteint de granulomato-
se chronique est le seul garçon de parents
bien portants. Aucun autre cas n'a été noté
dans la phratrie et on ne signale pas d'épi-
sodes infectieux fréquents chez la mère de
cet enfant.

Le début est tardif puisque les premières
manifestations de suppuration ganglionnaire
apparaissent à l'âge de 11 ans. La maladie a
évolué très rapidement ; un an après son dé-
but l'enfant décédait dans le tableau gravis-
sime que nous avons décrit. Les principales
manifestations infectieuses furent : deux épi-
sodes d'abcès hépatique, une infection à sal-
monelle avec bientôt septicémie et méningite.
La mort survient dans un tableau de grande
cachexie avec dissémination pulmonaire, céré-
brale et médullaire de l'infection.

Les examens qui ont permis d'affirmer l'exis-
tence d'une maladie granulomateuse furent ici :

a) la biopsie hépatique montrant le granu-
lome typique de la maladie. Il faut noter ici
que les abcès hépatiques déclenchèrent à la
période terminale des complications hémorra-
giques et ictériques responsables des aspects
de sclérose et de nécrose et partant de
cirrhose hépatique.

b) le test au Nitro Bleu de Tetrazolium est
revenu deux fois positif.

(L'étude bactéricide des polynucléaires in vitro n'a pas pu être réalisée en raison d'un traitement antibiotique prolongé au moment des prélèvements).

DEUXIEME OBSERVATION

-:-

Le petit Hervé V..K.. est hospitalisé le 31 décembre 1968, dans le service du Professeur LAPLANE pour une hépatomégalie et une splénomégalie.

Il s'agit d'un enfant de 2 ans et demi en bon état général, pesant 12 kg, mesurant 84 centimètres et demi, qui vient d'être hospitalisé en chirurgie pour des douleurs abdominales fébriles transitoires dont l'étiologie reste inconnue. C'est au cours de cette hospitalisation qu'a été découverte une hépatomégalie et une splénomégalie.

- Le foie non ptosé, déborde le rebord costal de 5 travers de doigt. Il est extrêmement ferme, presque dur, sa surface est lisse, il n'est pas douloureux (14 cm sur la ligne mamelonnière).

- La rate déborde le rebord costal de 4 travers de doigt. Elle est d'une dureté presque ligneuse; on sent très bien son bord antérieur le volume de l'abdomen est modérément augmenté mais il n'existe pas de circulation collatérale.

- L'examen clinique retrouve des adénopathies sus claviculaires et jugulaires gauches assez volumineuses et des adénopathies de plus petit

volume sous maxillaires bilatérales, occipitales, axillaires gauche et inguinales bilatérales d'allure banale.

On remarque une cicatrice de vaccination B.C.G assez importante, une cicatrice de vaccination anti - variolique par contre banale un élément jaunâtre, plan, d'aspect un peu scarthomateux de la joue sus épineuse droite, cicatrice d'une vaccination tétra coq. Enfin l'examen retrouve trois éléments cutanés d'allure un peu ecchymotique dans les régions sous maxillaires et à la face antérieure du bras gauche.

Le reste de l'examen clinique notamment pulmonaire, cardiaque et neurologique est normal. Il n'existe aucune dysmorphie particulière et le comportement de l'enfant est normal. Il n'y a pas de pâleur ni aucun signe hémorragique.

Il s'agit donc d'un enfant de 2 ans et demi en bon état trophique qui a une hépato-splénomégalie et une polyadénopathie.

Différents diagnostics possibles sont envisagés : essentiellement maladie de surcharge (lipidose, glycogénose), hémopathie, cirrhose. Rapidement divers examens viennent infirmer ces hypothèses : la numération formule sanguine ne montre qu'une hypochromie. La ponction de moelle est normale de même que la ponction splénique. La radio du squelette est normale. Il n'y a pas de varices oesophagiennes, pas de corps réducteurs dans les urines, aucune tendance à l'hypoglycémie. Enfin le test à la sueur est normal.

Les examens para-cliniques viennent cependant apporter deux éléments positifs, qui d'ailleurs

ne simplifient pas l'orientation diagnostique.

1) le radio du thorax montre des opacités hilaires accrues, bronchiques ou parenchymateuses, et une diminution diffuse de la transparence pulmonaire. Les tomographies ne montrent pas d'adénopathies.

2) Le fond d'oeil montre la cicatrice d'une chorio rétinite bilatérale.

En même temps que l'on apprenait le résultat des différents examens, on avait l'attention attirée par les antécédents infectieux particuliers de cet enfant.

L'enfant aurait en effet été hospitalisé à l'âge de 11 jours en août 66 pour une diarrhée. L'accouchement s'était passé normalement. Le poids de l'enfant, né à terme, était de 2,775 kg.

A l'entrée dans le service, il avait paru s'agir d'une diarrhée banale. En raison d'une crevasse au sein de la mère, il fut cependant traité par l'association colimycine - erythromycine, avant même le résultat de la coproculture d'ailleurs négative.

Cependant les choses se compliquèrent rapidement : les selles après avoir paru devenir normales, sont à nouveau granuleuses. L'enfant vomissait de temps en temps et perdait du poids : alors qu'il avait dépassé son poids de naissance de 100 grammes, à l'entrée le 6 août, il ne pesait plus que 2,750 kg, six jours plus tard. A ce poids stationnaire venait s'ajouter un mauvais aspect : dénutri, un peu gris avec un abdomen ballonné, des clochers fébriles à 38°, une anémie à 3 500 000 G. rouges, une hyperleucocytose à 19 200 blancs avec 65 p.cent de polynucléaires neutrophiles, la présence au bout de 15 jours d'évolution de staphylocoques dorés dans les selles.

Enfin, alors que les tympanes avaient toujours été normaux, apparaît le 26 août, un écoulement purulent de l'oreille droite à proteus. Après modification du traitement antibiotique (streptomycine + colimycine), tout paraît rentrer dans l'ordre pendant 5 à 6 jours. L'enfant pèse alors 3,190 kg.

Puis, sa courbe de poids s'infléchit à nouveau. Il fait un panaris sous ingual de l'index de la main gauche, une dermite pustuleuse rapidement résolutive de la paroi abdominale ; la diarrhée reprend et on trouve un colibacille 111.B. 4 à la coproculture ; puis un staphylocoque doré retrouvé également dans le nez. L'abdomen reste météorisé, on remarque une adénopathie axillaire gauche et de petites adénopathies inguinales, on palpe un pôle inférieur de rate. La numération formule sanguine montre une discrète anémie à 3 650 000 et surtout une hyperleucocytose à 59 800 blancs avec 69 p.cent de polynucléaires neutrophiles. La radio pulmonaire et le liquide céphalo-rachidien sont normaux. Le tympan droit demeurant congestif, on demande une radio des antres qui montre un aspect un peu flou de l'antre droit. Malgré un traitement par Flabelline, Staphylomycine et Streptomycine, les clochers fébriles se répètent et la paracentèse ramène du pus franc à droite.

Une antrotomie bilatérale est faite le 23 septembre 66. Les deux antres se révèlent bourrés de fongosités et de pus. Du staphylocoque doré avait été retrouvé dans le pus d'oreille ; par contre les prélèvements opératoires ne pousseront pas. Le traitement antibiotique est poursuivi par tifomycine et tétracycline mais la leucocytose régresse. Une folliculite cutanée transitoire survient encore. L'enfant prend enfin du poids de façon stable et il sort le 13 octobre 1966 après deux

mois d'hospitalisation, pesant 3,700 kg.

Depuis cette date, le développement staturo pondéral de l'enfant est satisfaisant, mais il est à nouveau hospitalisé, quelques jours en O.R.L. en septembre 67, pour une adénite sous maxillaire droite dont la ponction retire du pus. La guérison survient en quelques jours. L'examen du pus a montré des cocci gram négatifs de la famille des Neisseiria.

En juin 1968, il est vu en consultation O.R.L. pour une adénite sous maxillaire gauche. La guérison survient aussi en quelques jours mais l'adénite récidive avec suppuration un mois plus tard. Les tympanes apparaissent infiltrés et les végétations adénoïdiennes infectées ; une adénoïdectomie est pratiquée en juillet 68.

Depuis juillet 68, aucun autre épisode infectieux ou pathologique n'est survenu en dehors de cet épisode récent de douleurs abdominales fébriles (peut être en rapport avec une adénite mésentérique).

- Si l'on résume les antécédents, on retient donc :

- dans la période néo natale plusieurs épisodes de diarrhée, avec staphylocoque ou colibacille à la coproculture ; une otite à protéus ; une antrite bilatérale ; plusieurs épisodes d'éruption pustuleuse transitoire.

- dans les deux premières années 3 épisodes d'adénite suppurée sous maxillaire, droite et gauche. Les cicatrices ecchymotiques sous maxillaires bilatérales correspondent à ces adénites, et la cicatrice identique du bras gauche biopsiée en chirurgie, se révèle être un nodule sous cutané contenant du pus.

Enfin la clé qui a permis de faire le diagnostic de maladie granulomateuse fut la biopsie hépatique montrant de nombreux petits foyers granulomateux à cellule nécrotique sans cellules géantes.

Le test au Nitro bleu de Tétrazolium a permis d'identifier le défaut de digestion des bactéries par les granulocytes neutrophiles (20 p.cent seulement des polynucléaires se coloraient en bleu).

Plusieurs tests étudient in vitro la destruction intra cellulaire par les leucocytes d'une souche virulente de staphylocoque revinrent positifs. A la 150e minute le nombre des bactéries viables est anormalement grand.

Dans les antécédents familiaux on note chez la mère une primo infection, un rhumatisme articulaire aigu et une stomatite importante en 1966. La mère signale aussi une cicatrisation lente de toute plaie. Les cousins germains ou non sont tous bien portants.

Cependant l'étude des polynucléaires de la mère de l'enfant montre chez celle-ci deux populations : une normale, réduisant le bleu de tetrazolium et l'autre anormale ne le réduisant pas. La mère est donc bien porteuse de la tare, tare recessive liée au sexe. Les polynucléaires du père sont normaux.

L'étude de cette observation réunit bien les différents éléments de la maladie granulomateuse :

- adénites suppurées
- hépatosplénomégalie avec granulome à la biopsie
- éruptions cutanées
- image pulmonaire anormale

- hyperleucocytose lors des épisodes infectieux, accompagnée d'une anémie
- les germes retrouvés les plus fréquemment furent des staphylocoques et des Neisseiria.
- le test au N.B.T et l'étude bactéricide des polynucléaires neutrophiles a permis de confirmer le diagnostic.
- L'étude des réactions immunitaires cuti réaction, vaccinations, s'est révélée normale de même que l'immuno électrophorèse.

Le début de la maladie est assez particulier, marqué par une antrite bilatérale et des épisodes diarrhéiques qui ne sont pas fréquents. L'hépto-splénomégalie est apparue avant le début des adénites suppurées.

En fait de nombreuses variétés évolutives de cette maladie peuvent être rencontrées et nous avons à faire ici, malgré une période néo natale troublée, à une forme relativement bien supportée en particulier par aucun épisode infectieux respiratoire et son retentissement actuel sur son développement staturo pondéral.

REVUE DE LA LITTERATURE

-:-

En 1950, une première observation fut rapportée d'un enfant de 12 mois hospitalisé pour hépato-splénomégalie, suppuration ganglionnaire chronique, infiltrat pulmonaire et eczéma facial.

En 1957, BRIDGES, BERENDES et GOOD rapportèrent deux cas nouveaux de granulomatose fatale de l'enfance. Le début survenait dans les 3/4 des cas dans la première année de la vie, la mort survenant le plus souvent avant l'âge de 6 ans.

Peu après, LANDING et SHIRKEY décriront deux cas chez deux garçons présentant un syndrome clinique identique et une infiltration du système réticulo-endothélial par des histiocytes dont le cytoplasme contenait un pigment lipidique jaune brun.

On pensait à l'existence de deux maladies différentes jusqu'à la description de CARSON (13 garçons atteints de granulomatose PEDIATRICS 1965).

Depuis, d'autres cas ont été rapportés dont plusieurs dans les pays scandinaves et en France notamment.

Les différents cas décrits par les auteurs dans la littérature anglo-saxonne se ressemblent

par la multiplicité des infections survenant chez ces enfants. Nous rapporterons l'étude d'ensemble donnée par CARSON (références) et JOHNSTON à propos de 28 cas de la littérature.

DEBUT

Se situe le plus souvent dans la première année de la vie dans 22 cas sur 25. Le début avec une adénolymphite survient dans les $\frac{2}{3}$ des cas. Ces atteintes ganglionnaires sont souvent le siège de suppuration et l'histoire de ces cas rapporte de multiples interventions de drainage. Au niveau du cou, les cicatrices de ces suppurations ressemblent à des écrouelles.

Les manifestations cliniques sont nombreuses. Dans les 13 cas rapportés par CARSON, 4 sont retrouvées constantes :

- l'hépto-splénomégalie qui augmente au cours des poussées aiguës infectieuses ;
- les adénites suppurées ;
- les éruptions cutanées décrites comme des rash eczématoïdes, des gales, des dermites séborrhéiques ;
- les pneumopathies chroniques.

CARSON rapporte :

- 2 cas d'abcès hépatique sur les 13 malades observés,
- 3 cas d'abcès pulmonaire,
- 5 cas d'ostéomyélite ou d'arthrite purulente le plus souvent (ostéomyélite du calcanéum ou du métatarse),
- 6 cas d'abcès péri-anal ou péri-rectal,
- 5 cas de péritonite,
- 5 cas de stomatite,
- 10 cas de rhinite chronique,
- 6 cas de blépharo-conjonctivite récidivante.

Parmi la revue des 28 cas de la littérature de JOHNSTON, on note :

28 garçons présentant tous :

- une hépato-splénomégalie,
- une pneumopathie,
- des adénopathies.

SIGNES BIOLOGIQUES

- La V.S. est franchement augmentée au cours des poussées fébriles.

- La numération formule sanguine montre :
- une anémie normo ou hypochrome dans 24 cas étudiés,
- une leucocytose à polynucléaires neutrophiles dans 27 cas (1 neutropénie inconstante)
- une hypergammaglobulinémie dans 21 cas sur 23.

-- Le taux du complément sérique était normal chaque fois qu'il a été mesuré.

- La moelle est le plus souvent normale avec un certain degré de plasmocytose médullaire. La phagocytose intra-médullaire est en rapport avec l'importance de l'hypergammaglobulinémie, alors que l'albumine est faiblement abaissée.

Dans les urines, sur 13 cas étudiés, CARSON note :

- 9 examens normaux,
- 1 cas de protéinurie,
- 1 cas d'hématurie,
- 4 cas de pyurie.

L'étude bactériologique montre la prédominance de certains germes :

- staphylocoques doré (13 sur 13),
- streptocoque,
- entérobactéries,
- Klebsiella

- | | | |
|------------------------|----------------|----------------|
| - Aerobacter Aerogenes | | |
| - <u>salmonelle</u> | { Arizona | 4 observations |
| | { Typhi Murium | de CARSON |

Il s'agit souvent de germes de virulence atténuée.

Les infections à levure sont fréquentes à la période terminale :

- candida albicans,
- aspergillus fumigatus,
- Nocardia Asteroïdes

Les infections à virus ont une fréquence normale chez ces sujets. 6 patients de CARSON ont dans leur passé une ou plusieurs infections virales : rougeole, rubéole, oreillons ou varicelle.

ASPECT RADIOLOGIQUE (WOLFSON RADIOLOGY 68)

chez 18 malades représentant 12 familles étudiées de 1951 à 1967.

1/ Images thoraciques pulmonaires et cardiaques

- | | |
|---------------------------|---------|
| A/ Pneumonie | : 14/18 |
| Adénopathie médiastinale | : 12/18 |
| pleurésie | : 7/18 |
| abcès pulmonaire | : 2/18 |
| réticulose extensive avec | |
| insuffisance respiratoire | : 3/18 |

Au cours du premier accès, il est fréquent de noter une pneumonie aux bases ou une image para-hilaire qui serait plus caractéristique. L'évolution est longue, souvent l'extension des lésions se produit sous traitement par les antibiotiques.

L'image pulmonaire n'est parfois représentée

que par une image hilifuge, mal systématisée.

Un aspect particulier, caractéristique de cette affection, a été décrit par les auteurs: la pneumonie encapsulante. Elle est homogène, discrète, arrondie, à contour crénelé, de 2 à 6 cm de diamètre. Elle est isolée ou parfois associée à une pneumonie classique. Elle se développe parfois dans une zone qui sera ensuite le siège de pneumonie. La cavité, sans niveau liquide, dans une zone de pneumonie lobaire en voie de guérison, n'est sans doute pas différente. La pneumonie encapsulante serait un stade dans l'évolution de la pneumonie lobaire.

A côté de ces aspects, on décrit un réseau réticulaire en cas de pneumopathie persistante. Dans 3 cas, WOLFSON note une recrudescence du réseau réticulaire en cas de poussée aiguë.

Les autres manifestations sont plus ou moins fréquemment retrouvées : abcès pulmonaire, pleurésie, adénopathie médiastinale, atélectasie ou collapsus pulmonaire. 2 malades moururent de surinfection aspergillaire. Il est à noter que l'on a pu retrouver des pigments lipochromes dans les macrophages présents dans l'expectoration.

B/ Les auteurs notèrent l'augmentation de l'ombre cardiaque sans signe clinique dans 4 cas. Le diagnostic de réaction péricardique liquidienne est porté dans 2 cas.

Les images survenaient :

- en partie (dans 2 cas) sans image pulmonaire pathologique ;
- en partie (dans 2 cas) avec une bronchopneumonie associée ;
- dans 3 cas, la silhouette cardiaque diminuait en 20 jours. Dans un cas, l'élargissement persista 6 semaines.

2/ Atteintes osseuses

5 cas d'ostéomyélite du calcanéum ou du métatarse furent décrits. A l'inverse des autres manifestations infectieuses, la réponse au traitement est médiocre. Ces atteintes osseuses font discuter l'ostéite tuberculeuse, mais certains caractères permettent de la différencier :

- l'évolution lente,
- l'indolence,
- la destruction osseuse modérée,
- la restitution ad integrum avec la guérison totale de l'infection.

°°

Cette maladie se différencie nettement des carences immunitaires du type de l'agammaglobulinémie, comme le montrent :

- la réponse normale à une immunisation (étude de l'immunisation à la diphtérie ou à la typhoïde par la réaction de Shick ou l'étude des agglutinines ;
- l'augmentation du titre des iso-hémagglutinines ;
- une réponse normale aux tests d'hypersensibilité cutanée ; par exemple un test à l'antigène des oreillons fut retrouvé positif en phase pré-clinique. Dans 2 cas, une intra-dermo réaction avec une vieille tuberculine revient positive. Dans 2 autres cas, des réactions immédiates aux poussières de maison et aux pollens furent retrouvées.

L'examen anatomique et histologique par ponction biopsie et au cours des autopsies achève de caractériser la maladie. Il existe en effet :

1/ un granulome avec nécrose centrale entourée par une étroite zone de cellules étirées avec un noyau fortement coloré. La fibrose est plus ou moins développée. Les cellules géantes sont extrêmement rares.

2/ Le second type est apparemment en rapport avec une infection fongique trouvée dans 2 cas (CARSON) et semble tout à fait différent en apparence, constitué par une couronne périphérique de cellules épithéliales et de cellules géantes, type réaction à corps étranger.

Au centre des granulocytes et des débris cellulaires, on trouve fréquemment des hyphae (filaments mycéliens fragmentés); enfin une discrète fibrose associée à une infiltration importante avec des cellules plasmatisques est notée.

L'infiltration granulomateuse est étendue à de nombreux organes : le foie, les poumons ; surtout la rate et les ganglions sont fréquemment atteints.

CARSON a décrit l'existence d'hystocytes contenant un pigment lipidique dans les tissus des malades. Le pigment, absent dans le poumon et la moelle osseuse, est plus fréquemment noté dans le tissu lymphatique, le foie, le thymus et la rate. CARSON le retrouve dans 100 p.cent des cas, JOHNSTON dans 16 cas sur 23.

Ce pigment semble être relativement insoluble et semblable à celui observé dans les cellules de Niemann Pick ; nous en reparlerons.

L'explication de l'existence de ce pigment semble résider dans un processus de dégénérescence cellulaire et non pas de surcharge. Les macrophages pourraient aussi ne pas pouvoir digérer les membranes lipidiques.

QUIE et ses collaborateurs ont apporté l'explication de ce syndrome par l'étude des fonctions leucocytaires dans la phagocytose.

La capacité phagocytaire s'est avérée normale. Des extraits cellulaires avaient montré d'autre part une teneur normale en lysozyme et en phagocytine.

Le défaut essentiel consiste en une très faible dégranulation des leucocytes, ce qui explique l'incapacité de digestion des bactéries. Dans les lysosomes des granules, les enzymes nécessaires sont présents mais ne sont pas relâchés dans les vacuoles cytoplasmiques.

Différents auteurs (CALDICOTT, BAEHNER) ont étudié plus en détail les différentes étapes des réactions enzymatiques et ont retrouvé la déficience et une glucose oxydase entrant dans le shunt hexose mono-phosphate.

Nous allons maintenant envisager les autres affections voisines parfois, qui doivent être éliminées.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

-:-

A/ L'agammaglobulinémie décrite par BRUTON 1952. En sa faveur, on retient :

- l'absence de formation d'anticorps sériques, le caractère récessif et lié au sexe et l'intérêt du traitement prophylactique par les gammaglobulines ;
- l'absence d'iso-hémagglutinine vis-à-vis des autres groupes sanguins, mais inutilisable chez les sujets du groupe AB et le nourrisson ;
- les essais d'immunisation montrant l'absence d'anticorps sériques après essai de vaccination ;
- mais la capacité de développer une allergie retardée peut être normale (elle dépend des lymphocytes normaux chez ces malades ;
- le diagnostic histologique est confirmé par l'absence de plasmocyte et une hypoplasie modérée du tissu lymphoïde. Après stimulation antigénique, on ne retrouve pas de plasmocytose médullaire (maladie associée parfois : arthrite rhumatoïde ou mal du collagène) ;

B/ L'hypogammaglobulinémie transitoire et prolongée du nourrisson, seule l'évolution permet de trancher.

C/ L'agammaglobulinémie congénitale non
liée au sexe

atteinte des 2 sexes

en sa faveur : survenue fréquente d'adénopathies, d'hypertrophie amygdalienne et de splénomégalie avec leucopénie.

On ne fera que citer l'hypoplasie héréditaire du thymus.

- l'ataxie téléangiectasie :

- ataxie cérébelleuse

en sa faveur : - téléangiectasie oculo-cutanée
- infection sinusiennes et
pulmonaire répétée

On constate le plus souvent absence isolée
de globuline IG A associée à des bronchectasies.

2/ Le syndrome de Wegener

- suppuration rhino-pharyngée
- infiltration du parenchyme pulmonaire
- atteinte vasculaire
- insuffisance rénale
- enfin des lésions granulomateuses évoluant vers la nécrose au niveau de l'appareil respiratoire, et lésions vasculaires analogues à la péri artérite noueuse et lésions rénales à type de glomérulo néphrite aiguë thrombosante.

3/ Le syndrome d'Aldrich lié au sexe, récessif :

- infection chronique des oreilles, de la peau,
- des poumons
- diarrhée sanglante due à une thrombocytopénie, mais la fonction granulocytaire est supposée normale.

4/ Maladie de Higashi transmission autosomique récessive

- thrombocytopénie,
- photophobie, albinisme partiel,

- hépato-splénomégalie,
- lympho-adénopathie,
- pneumonie récidivante.

Le diagnostic est affirmé par la présence de :
granules géantes dans les leucocytes.

5/ Maladie de Gaucher-Niemann-Pick : il existe une ressemblance histologique dans la forme mais aussi dans l'extraction des lipides par les solvants organiques après fixation dans le formol.

Mais les cellules de Niemann-Pick n'ont pas le pigment jaune-brun. Le pigment semble être plus lipochrome que mélanochrome (GOOD).

6/ Autre maladie voisine : MILLER et ses collaborateurs ont décrit :

un défaut familial de phagocytes **associé** au plasma par un défaut d'opsonines. Le complément est normal. Mais un défaut possible d'un activateur du complément est envisagé.

La transfusion de plasma corrige la clinique.

Les leucocytes dans leur plasma montrent une forte diminution de la capacité de digérer les bactéries, mais ils digèrent les mêmes particules normalement dans un autre plasma.

Des leucocytes normaux ont une phagocytose diminuée en présence de plasma du malade. Un défaut identique d'opsonisation fut également retrouvé dans le plasma de la mère et chez d'autres parents. Un défaut de la fonction du complément paraît improbable.

La transfusion de plasma frais corrige le défaut d'opsonines et est suivie régulièrement par une amélioration clinique.

Les auteurs (MILLER et coll.) rapportent l'histoire d'une enfant caucasienne de 3 mois présentant un eczéma rebelle, une diarrhée intermittente depuis la naissance et des antécédents d'eczéma atopique chez 8 membres du côté de la mère. La transfusion hebdomadaire de plasma entraînait une amélioration clinique considérable.

Cette maladie semble être différente de la maladie granulomateuse. Mais il importe de la rechercher avant en raison des succès thérapeutiques.

Après avoir revu les cas décrits dans la littérature à ce jour, nous allons maintenant étudier les méthodes qui permettent de caractériser la maladie :

1° - Le test de réduction du nitro bleu de tétrazolium (qualitatif et quantitatif).

2° - L'étude de la capacité phagocytaire et de l'activité bactéricide des polymorphonucléaires et des autres cellules de la lignée blanche.

Test qualitatif au nitro bleu de tétrazolium(1)

Principe - Les phagocytes du malade montrent une déficience dans la réduction du nitro bleu de tétrazolium (BAEHNER et NATHAN). Les phagocytes restent libres de bleu.

Technique - On fait sédimenter pendant 50 à 65 minutes 8 à 20 ml de sang veineux récolté dans un tube contenant 100 unités d'héparine (1 mg) et 4 ml de Dextran.

On recueille le plasma et on détermine la quantité de leucocytes par ml de plasma contenant 7×10^6 cellules

- . centrifugation douce
- . le plasma est rejeté

Des tubes sont établis en double pour chaque individu. Les cellules sont remises en suspension

(1) Nous remercions le Professeur C.NEZELOFF et Madame VILDE pour nous avoir communiqué leur technique.

sion dans 0,35 ml de pool de sérum humain normal.

On ajoute 0,16 mg de glucose dans 0,05 ml d'eau pour assurer un substrat oxydant adéquat.

On ajoute alors 3 mg de NADPH + 0,13 mg de N B T dans 0,1 ml de tampon phosphate pH 7.

On mélange et laisse à la température de la pièce pendant 1 minute et demie à 2 minutes.

On ajoute 0,01 ml de particule de latex (Difco 0,8) et les tubes sont bien fermés ; ils sont incubés dans un bain-marie (telting à 37°) pendant 15 minutes :

- . centrifugation douce,
- . aspirer le surnageant,
- . empreintes préparées à partir de cellules,
- . colorer 3 minutes avec du vert de méthyl.

Les lames sont ensuite codées et lues.

Résultats : Un test normal est indiqué par l'aspect de lumière bleu à violet foncé des granules en moins de 15 à 25 minutes et par un virage colorimétrique du jaune au gris ou pourpre.

Un test anormal consiste en une absence complète de bleu ou de couleur pourpre dans les granules en moins de 25 minutes.

JOHNSTON qui propose ce test dans le dépistage de la maladie l'a étudié dans d'autres affections. Ce test est retrouvé anormal chez les patients (5) et chez 2 conductrices de la maladie, mais il est par contre toujours normal dans :

- les infections fréquentes sans maladie granulomateuse,
- les syndromes de carence immunitaire,
- les maladies du collagène type lupus,
- l'agénésie thymique et le syndrome de Higashi.

Ce test donc est particulièrement intéressant car sa réalisation technique paraît relativement aisée.

Le test quantitatif proposé par BAEHNER et NATHAN paraît à l'inverse très difficile, demandant minutie, habileté et exigeant un matériel compliqué, des méthodes histo-chimiques ou spectrophotométriques.

o

Le deuxième test diagnostique consiste en l'étude des phénomènes de la phagocytose et dans l'activité bactéricide des polynucléaires.

La phagocytose dans le processus inflammatoire intervient après les étapes de diapédèse et de chimiotactisme. La capacité phagocytaire dépend d'une source d'énergie interne fournie par le catabolisme glucidique. Elle est bloquée par l'iodacétate qui inhibe la glycolyse. Elle dépend aussi de facteurs plasmatiques : les opsonines, et d'un facteur plasmatique non spécifique confirmé par la description d'une maladie autosomique où il fait défaut (MILLER 1968).

Au cours de la phagocytose, le métabolisme intra-granulocytaire est accru : augmentation de la consommation d'oxygène et de glucose (voie oxydative), augmentation de la production d'acide lactique et de peroxyde. L'intensification du catabolisme oxydatif du glucose peut être mise en évidence par la réduction d'un sel de tétrazolium.

Dans la maladie granulomateuse, une oxydase permettant l'oxydation du glucose 6 phosphate entrant dans le shunt hexose mono-phosphate présente une anomalie de son fonctionnement.

Les 2 premières étapes du shunt entraînent la réduction du NADPH. La réduction du tétrazolium est apparemment fonction de l'oxydation du NAD par des oxydases spécifiques.

NAD et NADPH ne diffusent pas dans des cellules intactes. Il semble donc (CALDICOTT, NAEHNER) qu'il manque une oxydase leucocytaire nécessaire pour la décharge des facteurs bactéricides à partir de granules leucocytaires.

Les événements morphologiques qui suivent la phagocytose sont particulièrement intéressants. C'est le phénomène de la dégranulation. Dès qu'une vacuole phagocytaire s'est formée, les granulations leucocytaires voisines s'appliquent sur elle et fusionnent leur membrane avec celle de la vacuole. Puis les membranes sont lysées au point de contact et le contenu de la granulation passe dans la vacuole. Ce phénomène déverse dans la vacuole le stock d'enzymes contenu dans les granulations neutrophiles qui sont des lysosomes riches en enzymes.

Les granules des malades ont été isolées, ultra centrifugées et désintégrées par l'acide lactique pour décharger des substances bactéricides, ce qui témoigne une capacité de tuer la bactérie. Cependant, la dégranulation est anormalement lente. Durant l'incubation avec la bactérie, les leucocytes anormaux produisent des quantités d'acide lactique normales, mais il n'y a pas d'augmentation de la consommation d'oxygène et de l'oxydation aérobie du glucose 6 phosphate, et la réduction du NBT est altérée. Il semble que le mécanisme défaillant soit celui par lequel les lysosomes sont déversés dans la vacuole, plutôt qu'une déficience enzymatique à l'intérieur du lysosome.

Les découvertes suggèrent pour les auteurs que

l'ingestion bactérienne peut être rapportée à une oxydation anaérobie du glucose, tandis que l'oxydation aérobie est nécessaire pour la rupture des granules. Cette déficience dans la maladie serait due à un manque de leucocyte oxydase.

o

A côté de la phagocytose et de la dégranulation bien étudiée au microscope électronique, il convient d'étudier l'activité bactéricide des polynucléaires vis-à-vis d'une souche virulente de staphylocoque doré par exemple.

Cette épreuve consiste à mesurer le nombre de bactéries intra-leucocytaires viables à des temps déterminés après avoir mis en présence la suspension leucocytaire, la suspension bactérienne et un sérum opsonisant dans des conditions de concentration et de volume bien déterminées.

L'ingestion (phase d'englobement) est très rapide et à la 30e minute, la grande majorité des bactéries sont intra-leucocytaires.

La destruction s'effectue également rapidement chez le sujet normal, puisque moins de 10 p.cent des bactéries inoculées sont viables à 2 h 30.

Pour éviter la contamination des bactéries restant dans le milieu extra cellulaire, d'une part on ajoute à la 30e minute 100 unités/ml de Pénicilline G, d'autre part on centrifuge pour séparer les cellules des bactéries extracellulaires.

La lyse des leucocytes recueillie dans le culot est faite par choc osmotique. Les bactéries

intra-cellulaires sont alors numérées sur plaque de gélose après dilutions successives, et les colonies sont comptées à la 48e heure.

Dans la maladie, l'activité bactéricide est réduite, ce que montre la lente décroissance de la courbe de destruction des bactéries sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques.

Un tel défaut a donc été trouvé dans les polymorphonucléaires. Un récent article (Blood vol. 33 n°6 1969) a montré l'existence d'un défaut analogue dans les monocytes.

GENETIQUE

-:-

Dans cette maladie, les parents sont indemnes cliniquement de la tare. Les mères sont les conductrices. Dans la grande majorité des cas, ce sont les garçons qui sont atteints, ce qui fait penser qu'il s'agit d'une maladie se transmettant selon un caractère gonosomique récessif.

Le trait est porté sur un des chromosomes X de la mère qui est hétérozygote.

Chez ces conductrices, les études biologiques ont montré que la capacité bactéricide de leurs leucocytes était intermédiaire entre les sujets normaux et les patients, ce qui est très intéressant pour le dépistage des hétérozygotes. Chez les hommes de la famille non atteints, il n'existe pas de modification de cette fonction.

Ces femmes porteuses de la tare possèdent ainsi une population mixte de neutrophiles, certains normaux et d'autres anormaux dans le pouvoir de réduction du N.B.T d'où l'intérêt dans ce cas du test quantitatif. On envisage la possibilité d'une mosaïque chromosomique chez la mère.

La description par différents auteurs (AZIMI, QUIE, WINDHORST) de cas féminins vint alors ouvrir de nouvelles perspectives dans la compré-

hension de ce syndrome car on peut envisager dans ce cas une transmission récessive autosomique. Cette notion génétique a permis de démembrer cette maladie selon différentes formes. Certains critères immunologiques ont permis également de définir d'autres formes.

C'est ainsi que dans un travail récent à l'Université de San Francisco (American J. of Medecine, vol.46 June 1969) STEVEN D. et ses collaborateurs ont proposé une classification nouvelle, à propos de l'observation de 3 cas dont deux chez des garçons et un chez une fille. Il existe selon les auteurs un pléomorphisme dans le dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles comme le montre cette classification :

1) La maladie granulomateuse typique est retrouvée dans les nouveaux cas publiés, sa transmission est liée au sexe, récessive avec un taux d'immunoglobuline normal ou élevé.

2) La maladie granulomateuse atypique dont il existerait trois formes :

a) une forme dont la transmission, récessive et liée au sexe serait associée à un défaut sélectif d'une immunoglobuline (I.G.A) ; 1 cas.

b) une forme qui ne serait pas une maladie familiale (2 cas).

c) une forme enfin dont la transmission serait autosomique récessive, donc non liée au sexe (syndrome de Job).

3) Le défaut isolé de la fonction neutrophile

La transmission de cette maladie ne serait pas familiale et il existerait un défaut sélectif pour un type de bactérie (staphylocoque par exemple).

Ainsi cette classification permettrait d'ouvrir de nouvelles perspectives dans l'étude de cette maladie et de rapporter à ce syndrome des formes atypiques par des aspects génétiques ou immunologiques.

THERAPEUTIQUE

-:-

Le traitement, nous l'avons vu, est symptomatique : les antibiotiques suivant l'étude de l'antibiogramme, les corticoïdes en cas d'altération de l'état général et dans notre observation en raison d'un purpura thrombopénique.

Des injections de gammaglobulines n'ont d'autre intérêt que de stimuler l'immunité, mais l'on sait qu'il n'y a pas de carence immunitaire ici.

Les transfusions de sang, la réhydratation hydro-électrolytique s'imposent en cas d'atteinte sévère.

Le traitement chirurgical consiste en drainage des suppurations (abcès hépatique) ou des interventions d'exérèse. Les ostéomyélites ne présentent pas de caractéristique particulière quant à leur traitement.

Un seul traitement spécifique : la transfusion de plasma, dans le déficit héréditaire dans la fonction des opsonines. Il constitue une entité particulière.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

La maladie granulomateuse chronique est caractérisée cliniquement par l'existence :

- d'une hépato mégalie et d'une splénomégalie qui augmentent au cours des poussées infectieuses
- d'adénites suppurées
- d'éruptions cutanées diverses
- de pneumopathies chroniques

Parmi les signes biologiques, certains ne sont pas spécifiques : l'accélération de la vitesse de sédimentation et l'hyperleucocytose à polynucléaires avec forte hypergammaglobulinémie. L'étude bactériologique montre que les germes responsables des épisodes infectieux sont souvent de virulence atténuée.

D'autres examens permettent de fonder le diagnostic avec certitude.

1) La biopsie hépatique ou d'un organe montre le granulome avec nécrose centrale entouré par une étroite zone de cellules avec très rarement des cellules géantes.

2) Le test de réduction du Nitro bleu de tétrazolium : les phagocytes du malade restent libres de bleu de tétrazolium, ce qui montre le défaut de réduction dû à un déficit enzymatique dans l'oxydation du N.A.D par des oxydases spécifiques.

- le test est positif quand l'on peut constater une absence complète de bleu dans les granules neutrophiles en moins de 25 minutes.

3) L'étude de la phagocytose et de l'activité bactéricide des polynucléaires achève de caractériser ce syndrome.

- Le défaut essentiel porte sur la dégranulation des leucocytes expliquant ainsi l'incapacité de digestion des bactéries.

- Enfin l'activité bactéricide des leucocytes en présence d'une souche virulente est fortement diminuée.

A côté de la description classique par GOOD et ses collaborateurs, il semble que l'on puisse démembrer cette affection selon des critères génétiques et immunologiques. La maladie dans sa forme typique se transmet comme un caractère lié au sexe.

Il existerait aussi une forme se transmettant comme un caractère autosomique récessif avec dans ce cas un défaut sélectif en I.G.A et une déficience sélective dans la destruction de certaines bactéries.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : M. AUSSANNAIRE

Vu :

Le Doyen :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ANDERSEN V., KOCH C., VESLSGAARD R. et
WILFEN JENSEN K.

Fatal granulomatosis disease.
Acta paed. Scandinavia, mars 68, 57,
n°2, 110-114.

AUSTEN K.F. and COHN Z.A.

Contribution of serum and cellular fac-
tors in host defense reactions and serum
factors in host resistance.
New England J. Med. 268, 933-994 - 1963.

AZIMI P.H., BODEN BENDER J.G., HINTZ R.L.
and FONTRAS S.B.

Chronic granulomatous disease in three
siblings. J.A.M.A., 23-30 déc. 1968,
206, n°13, 2865-2870.

BAEHNER R.L.

The C.G.D leucocytes : o model of
impaired phagocytic function.
New England J. Med. 1969 - 280-355.

BAEHNER R.L. and NATHAN D.G.

Quantitative Nitro Blue Tetrazolium
test in chronic granulomatous disease.
New England J. of Med. 2 mai 1968, 278,
n°18, 571-576.

- BAEHNER R.L., FARNOVSKY M.J. and FARNOVSKY M.L.
Degranulation of leucocytes in chronic
granulomatous disease.
J. of Clin. Invest. jan. 1969, 48, n°1,
187-192.
- BAEHNER R.L. and NATHAN D.G.
Deficient glucose oxydation in intact
leucocytes of chronic granulomatous
disease. Blood 1966 - 28 - 1010.
- BAEHNER R.L. and NATHAN D.G.
Leucocyte oxydase defective activity
in chronic granulomatous disease.
Science 1967, 155, 835-836.
- BARTRAN J., Van de VELDER, FRIEDMAN F.
Pigmented lipid histiocytosis and
susceptibility to infection ultra
structure of splenic histiocytes.
- BERENDES N. and coll.
A fatal granulomatous disease of
childhood. Minnesota Med., 1957, 40,
309.
- BLATTNER R.J.
Chronic granulomatous disease.
J. of Ped. feb. 1969, 74, n°2, 315-318.
- BRIDGES R.A., BERENDES H. and GOOD R.A.
A fatal granulomatous disease of
childhood : clinical, pathological and
laboratories features of new syndrome.
Am. J. Dis. Child. apr. 59, 97, n°4,
387-408.
- BUCKLEY R., HOCHSTEIN P. and SIDBURY J.B.
A study of the defect in septic
granulomatosis (Abstract).
J. Reticulo endothelial Soc. 4, 430, 1967.

CALDICOTT W.J.H and BAEHNER R.L.

Chronic granulomatous disease of childhood. Am. J. Roentgenol., may 1968, 103, n°1, 133-139.

CARSON M.J. and coll.

Thirteen boys with progressive septic granulomatosis. Pediatrics, 1965, 35, 405.

CLARKE J.A.

Surface ultrastructure of human leukocytes, mouse macrophages and "rat noir" cells and isolated nuclei and nucleoli.

COHN Z.A. and HIRSCH J.G.

. The isolation and properties of the specific cytoplasmic granules of rabbit polymorphonuclear leukocytes.

J. of Exp. Medicine 1960, 112, 983-1004.

. Degranulation of polymorphonuclear leukocytes following phagocytosis of microorganisms.

J. of Exp. Med. 1960, 112, 1005-1014.

. The influence of phagocytosis on the intracellular distribution of granule associated components of polymorphonuclear leucocytes.

J. of Exp. Medicine 1960, 112, 1015-1022.

COHN Z.A. and MORSE S.J.

Interactions between rabbit polymorphonuclear leucocytes and staphylococci.

J. Exp. Med. 1959, 110, 419-443.

DAVIS W.C.. DOUGLAS S.P. and FUDENBERG H.

- A syndrome of selective neutrophil dysfunction abnormality of the destruction of staphylococci.

Ann. of Int. Med., déc. 1968, 69, n°6, 1937-1243.

- DAVIS W.C., DOUGLAS S.P. and FUDENBERG H.
- A defection circulating mononuclear phagocytes in chronic granulomatous disease of childhood.
J. Immunol. 101, 1093, 1968
- A selective neutrophil dysfunction syndrome impaired killing of staphylococci.
Ann. Int. Med. 69, 1237- 1968.
- EVANS W.H. and KARNOVSKY M.L.
The biochemical basis of phagocytosis.
Some aspects of carbohydrate metabolism during phagocytosis.
Biochemistry 1962, 1, 159.
- HIRSCH J.G. and COHN Z.A.
Degranulation of polynuclears after phagocytosis of micro organisms.
J. Exp. Med. 1960, 112, 1005.
- HIRSCH J.G. and STRAUSS B.
Studies on heat labile opsonin in rabbit serum. J. Immunol. 92, 145, 1964.
- HIRSCH J.G.
Cinemicro photographic observations on granule lysis in polymorphonuclear leucocytes during phagocytosis.
J. Exp. Med. 116, 827, 1962.
- HIRSCH J.G., CHURCH A.B.
Adrenae steroids and infection ; the effect of cortisone administration on polymorphonuclear leucocytic functions and serum opsonins and bactericidins.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 794, 798.
- HOLMES B., PAGES A.R. and GOOD R.A.
Studies of metabolic activities of leucocytes from patients with genetic abnormality of phagocytic dysfunction.
J. of Clin. Invest. sept. 1967, 46, n°9, 1422-1432.

HOLMES B. and Coll.

Fatal granulomatous disease of childhood:
inborn abnormality of phagocytic function.
Lancet, 1966, I, 1225-1228.

HOLMES B., QUIE P.G., WHINDHORST D.B.,
POLLARA B., and GOOD R.A.

Protection of phagocytized bacteria from
the killing action of antibiotics.
Nature (London) 1966, 210, 1131-1132.

JANSZ A., HUBER J.

Fatal granulomatosis of childhood.
Lancet 1967, I, 944.

JANSZ A., HUBER J.

Fatal granulomatosis disease of childhood.
Lancet 1967, II, 844-845.

JEUNE M. et coll.

Carences immunitaires.
Mal. Infect. E.M.C. 8002. A.10 - 9.1966
et fiche rose 2.1968.

JOHNSTON R.B.

Screening test of chronic granulomatous
disease. Pediatrics jan. 1969, 43, n°1,
122-124.

JOHNSTON R.B. and Mc. MURRY J.S.

Familial chronic granulomatosis, five
cases and Review of Litterature.
Am. J. Dis. Of Child. oct. 1967, 114,
n°4, 370-378, (7 tabl.).

KAPLAN E.L., LAXODAL T. and QUIE P.G.

. Bacterial specificity of a polymorpho-
nuclear leucocyte defect in chronic
granulomatous disease.

. Studies of polymorphonuclear leucocytes
from patients with chronic granulomatous
disease of childhood bactericidal capacity
for streptococci. Pediatrics 1968, 41, 591-599.

KARNOVSKY M.L.

Metabolic basis of phagocytic activity
physiol. Rev. 1962, 42, 143, 168.

KAUDER E., KAHLE L.L., MORENO H. and PARTIN J.C

Leucocyte degranulation and vacuole formation on patients with C.G.D. of childhood. J. of Clin. Invest. august 1968, 47, n°8, 1753-1762, 6 fig.

KLEBANOFF J.J. and WHITE L.R.

Iodination defect on the leucocytes of a patient with chronic granulomatous disease of childhood.
New England J. Of med. 27 féb. 1969, 280, n°9, 460, 466.

KONTRAS S.

Chronic granulomatous disease of childhood. Lancet II, 1969, 646, 647.

KUTTNER A.G., LENERT T.F.

The occurrence of bacteriostatic properties in the blood of patients after recovering from streptococcal pharyngitis. J. Clin. Invest. 1944, 23, 15.

LANDING B.H. and SHIRKEY

Recurrent infection and viscera infiltration by lipid pigmented histiocytes. Pediatrics, 20, 431, 1957.

LAZARUS G.S. and coll.

Destruction of collagen by a collagenolytic system of the human granulocytes. J. of Clin. Invest., déc. 1968, 47, n°12, 2622, 2629.

MILLER M.E., SEALS J., FAYE R. and LEVITSKY L.C.

A familial plasma associated abnormality of phagocytosis.
Lancet 13 July 1968, n°7559, 60-63, 6 fig.

MILLER J.F. AP and OSOBA D.

Current concepts of the immunological
function of the thymus.

Phys. Rev. 47, 437, 1967.

MILLER D.R.

Familial reticulo endotheliosis.

Concurrence of disease in five siblings.

Pediatrics, 38, 986, 1966.

PETERSON R.D.A., COOPER M.D. and GOOD R.A.

The pathogenesis of immunologic
deficiency diseases.

Am. J. Med. 38, 579, 1965.

PHILIPPART A.I.

Chronic granulomatous disease of
childhood. Journal Pediatric Surgery
1969, 4, 85-94.

QUIE P.G. and coll.

Leucocyto polymorphonuclear function
and chronic granulomatous disease.

New England J. Med. 2 may 1968, 278,
n°18, 976-980.

QUIE P.G., WHITE J.G., HOLMES B. and GOOD R.A.

1) Decreased bactericidal activity of
polymorphonuclear leucocytes in children
with chronic granulomatous disease.

J. of Clin. Invest. 1966, 45, 1058.

2) In vitro bactericidal activity of
human polymorphonuclear leucocytes.

Diminished activity in chronic granulo-
matous disease of childhood.

J. Clin. Invest. 1967, 46, 668-679 and
1422.

QUIE P.G.

Intra cellular killing of bacteria.

New England J. Medicine 1969, 280. 502.

RODEY G.E., PARK B.H., WHINDORST D.B. and
GOOD R.A.

Defective bactericidal activity of
monocytes in fatal granulomatous disease.
Blood 1969, 33, 813-820.

SBARRA A.J., KARNOVSKY M.L.

Biochemical basis of phagocytosis.
Metabolic changes during ingestion of
particles by polymorphonuclear leucocytes.
J. Biol. Chemical 1959, 234, 1355-62.

STEVEN D., DOUGLAS, WILLIAM C., DAVIS and
HUGH FUDENBERG

San Fransisco. California. Pleomorphism
of neutrophil dysfunction. Am. J. of
Medicine vol.46, June 1969.

SYMCHYCH P.S., WANSTRUP J., ANDERSEN V.

Chronic granulomatous disease of
childhood. A morphologic study.
Acta Pae. Microbiology Scandinavia,
1968, 74, 179-188.

THIERRY J.P.

Ultra structure and function of the
cells involved in the immunity reaction.
Bulletin sor. Chimie Biologique, Paris
1968 - 50.

THOMPSON E.N., CHANDRA R.K., COPE W.A.
and SOOTHILL J.F.

Leucocytic function abnormality on the
parents of a C.G.D. patient.
Lancet 19 apr. 1969, 1, n°7599, 799-801.

WINDHORST D.B., HOLMES and GOOD R.A.

The genetic transmission aspect about the
leucocytic function defect on the fatal
granulomatous diseases of children.
J. Clin. Invest. may 1968, 47, n°5,
1026-1034.

WINDHORST D.B., HOLMES and GOOD R.A.

A new sex-linked trait of the man with demonstration of Lyon effect in the female carriers of the disease.

Lancet 1, 737, 1967.

WOLFSOW J.J., QUIE P.G., LAXDAL S.D.
and GOOD R.A.

Radiological manifestations of the genetic defects of polymorphonuclear function on the chronic granulomatous disease of children.

Radiology Jul. 1968, 91, n°1, 37-48, 7 fig.

ZATTI Rossi and MENEGHELLI V.

Metabolic and morphological changes of polymorphonuclear leucocytes during phagocytosis.

Brit. J. Exper. Path. 46, 227, 1965.

ZUCFER, FRANKLIN D. and HIRSCH J.G.

Electron microscope studies on the degranulation of rabbit peritoneal leucocytes during phagocytosis.

J. Exp. Med. 1964, 120, 569-575.

